Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Fettembolie mit den Substanzen Heparin und SP 54

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Heinz-Joachim Gent
aus Marburg

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Fettembolie mit den Substanzen Heparin und SP 54

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Heinz-Joachim Gent
aus Marburg

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am 11.Dez.1969

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.rer.nat.P.Karlson
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. Hupe
Correferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Heuser

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0049

GLIEDERUNG

Einleitung	Seite
1) Definition der Fettembolie	1
2) Häufigkeit der Fettembolie	1
3) Ursachen der Fettembolie	2
4) Symptomatik der Fettembolie	2
5) Pathogenese der Fettembolie	2
6) Therapie der Fettembolie	5
Material und Methodik	
Tiermaterial	7
Fettsubstanzen	7
Testsubstanzen	7
Dosierungen und Applikation	7
Versuchsanordnungen	
I. Kontrollversuche	8
II. Therapieversuche	8
III. Prophylaxeversuche	8
IV. Versuche mit gleichzeitiger Prophylaxe und Therapie	9
Histologische Technik	9
Ergebnisse und Beurteilung	
I. Kontrollversuche Klinik, Histologische Auswertung und Beurteilung	10
II. Therapieversuche Klinik, Histologische Auswertung und Beurteilung	13
III. Prophylaxeversuche Klinik, Histologische Auswertung und Beurteilung	16
IV. Versuche mit gleichzeitiger Prophylaxe und Therapie Klinik, Histologische Auswertung und Beurteilung	18
Diskussion	20
Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	

EINLEITUNG

1) Mit der steigenden Zahl der Verkehrsunfälle wird die moderne Medizin in zunehmendem Maße mit dem Problem der zumeist posttraumatischen Fettembolie konfrontiert.

Es handelt sich dabei um eine intravasale Verschleppung von Neutralfetteilchen über die Blutbahn in die Lungengefäße und die Organgefäße des großen Kreislaufs. Dabei verlegt das Fett Arterien und Kapillaren (HUPE).

2) Die Häufigkeit dieser Komplikation geht aus zahlreichen Statistiken hervor. Während FUCHSIG nur in 16, 8 % aller obduzierten Verletzungen eine Fettembolie vorfand, wiesen WHITELEY, VANCE, STRAUSS, SÄKER, PELTIER, dieses Ereignis in 90 bis 100 % aller Autopsien bei Schwerverletzten nach (MÖRL, HUPE 86, 8 %). Die Häufigkeit der klinisch diagnostizierten Fälle liegt jedoch nach HUPE, WEHNER und FUCHSIG nur bei 1 bis 2 %. Der Unterschied zwischen der selteneren klinischen Diagnostizierbarkeit einer Fettembolie und dem umso häufigeren autoptischen Befund ist offensichtlich.

Nach BROSS und Mitarbeiter, sowie WEHNER, wird die Letalität der klinisch diagnostizierten Fettembolie mit 20 % angegeben. TSCHERNE berichtet von 25 diagnostizierten Fettemboliefällen, davon 18 mit letalem Ausgang, während KARCHER von 8 Überlebenden bei 24 Patienten mit der gleichen Komplikation spricht.

Häufig ist problematisch, ob die Fettembolie allein zum Tode geführt hat oder nur einen unbedeutenden Nebenbefund darstellt zumal ihre Symptome oft nicht klar ausgeprägt bzw. von schweren Schädel-Hirn-Verletzungen, massiven Blutungen oder irreversiblen Schockzuständen überdeckt sind. KOSLOWSKI beobachtet z.B., daß von 56 Patienten 34 allein durch die Fettembolie ad exitum gekommen waren. FUCHSIG, ROBB-SMITH und VANCE geben die Fettembolie bei 5 % der während der stationären Behandlung der verstorbenen Unfallpatienten als alleinige Todesursache an. Als Nebenbefund wird die Fettembolie bei 10, 8 % (FUCHSIG) aller Todesfälle bei Unfallverletzten diagnostiziert.

3) Als Ursachen der Fettembolie kommen in Frage: Starke Traumen, vor allem multiple Frakturen, Schädelhirntraumen, Weichteilquetschungen und Fettgewebszertrümmerungen. Ferner wird sie bei Osteosynthesen, Kontrakturstreckungen, allgemeinen Infektionen, Vergiftungen, Nierenerkrankungen, hämolytischer Anämie, Eklampsie und Grippepneumonie beobachtet. NÖLLER berichtet sogar von einer Fettembolie nach Vakuumextraktion und Zangengeburt mit exitus letalis.

4) Die Symptome rühren zumeist von einer erheblichen Behinderung des Gasaustausches und Rechtsherzbelastung her, mit den Erscheinungen wie Dyspnoe, Zyanose, Hämoptoe, flacher, schneller Puls, Blutdruckabfall unter 100 Hg und gleichzeitigem Temperaturanstieg. Außerdem sind Angstzustände, Erregung und Verwirrtheit, manchmal tonisch-klonische Krämpfe, Angiopathia retinae traumatica, Petechien am Stamm, Druckempfindlichkeit der Leber (Frühsymptom nach OPPOLZER), Oligurie, Anurie und die damit einhergehenden Veränderungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt die hervorstechensten Kennzeichen.

5) Trotz vieler experimenteller und klinischer Untersuchungen ist die Pathogenese bis jetzt relativ unbekannt.

   a) Lange Zeit war die mechanische Theorie der Fetteinschwemmung aus dem Frakturhämatom vorherrschend. Man stellt sich dabei vor, daß aus dem verletzten Knochenmark Fett durch erhöhten Druck im Markraum und Hämatom auf dem Blutwege in die Lungen transportiert werde (LENGGENHAGER, BUSCH, SCRIBA, FULAR und KRAFT, BÜCHNER, MONTGOMERY, FISCHER und RAPPAPORT). Für diese Ansicht spricht der Nachweis von Knochenmarkzellen sowie die Anwesenheit von Fett aus dem Knochenmark in der Lunge (BUSCH, BÜCHNER).

Gegen diese Vorstellung führen andere Autoren an:

1. Es befinden sich in der Lunge derartige Zellkomplexe auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. bei Intoxikationen, Infektionen und Pankreatitis (ASCHOFF und LUBARSCH).

2. Bei vergleichender Untersuchung von frakturiertem und nicht frakturiertem Knochen bei einem Patienten ist der Unterschied zwischen dem Fettmarkgehalt der frakturierten Seite und der anderen zu gering.

3. Weitaus größere Fettmengen werden in der Lunge nachgewiesen, als sie jemals z.B. in einem Femur fehlen (LEHMANN, MOORE, KRÖNKE).

4. Aufgrund von Versuchen mit Isotopen wurde festgestellt, daß das Fett sogar im Bruchhämatom liegenbleibt (KÜHNE).

5. Herabgesetzte Druckwerte am frakturierten Knochen fanden REHM und KRÖNKE durch Druckmessungen, wobei REHM sich vorstellt, daß das Fett infolge erhöhter Wanddurchlässigkeit des intraossalen Venensystems fern von der Bruchstelle die Venenwand passiert.

b) Eine neue Hypothese stellt KRÖNKE auf, die sogenannte Lipasetheorie. Nach dieser Auffassung soll es zur Entemulgierung des Blutfettes kommen, sobald die aus dem frakturierten Knochen austretenden Fettmengen die Kapazität des zellulären Aufnahmeapparates übersteigen und Lipase frei ins Blut gelangt. Es handelt sich also um eine Lipaseentgleisung. Sie wirkt nicht nur auf Blutfett emulgierend, sondern mobilisiert außerdem Depotfett. Diese Theorie wird von anderen Autoren wie PELTIER, STICH, KESSLER und LEIBE unterstützt.

Dagegen wird eingewendet, daß diese Art der Entstehung einer Fettembolie größere Störungen im gesamten Fettstoffwechsel zur Folge haben müßte (LECHNER).

c) Übereinstimmend wird heute von allen Autoren (MOSER, WURNIG, KOSLOWSKI, WEHNER, FUCHSIG und HOLCZABEK) der initiale Schock als "Primum movens" der Fettembolie herausgestellt (MÖRL). Überhaupt spielt der hämorrhagische Schock in der Genese der Fettembolie eine hervorragende Rolle:

Aus tierexperimentellen Versuchen geht hervor (BRÜCKE, BLÜMEL, GOTTLOB), daß durch einen Entblutungsschock Fett aus den Depots ausgeschwemmt wird - entsprechend dem durch Traumen aus den Zellen freigesetzten Körperfett - und in die Blutbahn einströmt. FUCHSIG und VAGACS konnten entsprechend zeigen, daß bei einer Oberschenkelfraktur im Durchschnitt 600 ml Blut bis zum dritten Tag, unter Umständen bis zu 2400 ml Blut als Frakturhämatom dem Kreislauf entzogen werden. "Der Patient kann sich somit unbemerkt in den Oberschenkel hinein verbluten" (MÖRL). BROSS und Mitarbeiter vertreten die Ansicht, daß durch Histamin erzeugte Schockzustände ebenfalls Depotfett mobilisieren und außerdem Serumfett aus dem normalen Emulsionszustand durch Histamin ausgeflockt wird.

6) Neuerdings wird immermehr auf Verschiebung innerhalb der α- und ß-Globolinfraktionen der Plasmaeiweißkörper im Schock hingewiesen. Hierbei wird die Transportkapazität der Lipoproteide überschritten, wodurch es zum Auftreten von Chylomikronen kommt und zum Anstieg der Neutralfettkonzentration im Serum. Durch anoxische Schädigung an Lunge und Leber, die die Aufgabe der Phosphatidsynthese haben, wird diese Synthese gehemmt, und das entstehende Mißverhältnis zwischen Phosphatiden und Neutralfetten führt zur Umwandlung der Fettmoleküle aus der feindispersen in die grobdisperse Phase (NÖLLER).

HARTMANN und FLECK gelangten zu einer ähnlichen Auffassung aufgrund von Versuchen an Ratten und Hunden. Sie stellten fest, daß bei verringertem Phosphatidgehalt Neutralfett zu größeren Tropfen zusammenfließt und sprechen in diesem Zusammenhang von der Schutzkolloidfunktion der Phosphatide.

Trotz aller Unsicherheit hinsichtlich der Ätiologie und Genese der Fettembolie, läßt sich dennoch eines klar herausstellen, daß bei ihrer Entstehung alle angeführten Theorien, sofern sie sich auf exakte Befunde stützen, ihre Richtigkeit besitzen und bei der Erklärung des komplexen Geschehens einander ergänzen können.

Unsicherheit herrscht auch auf dem Gebiet der Therapie. Bisher wurde der symptomatischen Behandlung gegenüber der kausalen der Vorzug gegeben, die sich heute aufgrund der Ansichten über die Entstehungsweise der Fettembolie auf nachfolgende Grundvorschläge stützt:

1. Verhinderung einer weiteren Fetteinschwemmung
2. Schockbekämpfung
3. Unterdrückung der Lipaseaktivität
4. Lipolyse

Ad 1. Eine prophylaktische Maßnahme zur Verhinderung weiterer Fetteinschwemmung in die Blutbahn ist die schonende Einrichtung der betreffenden Gliedmaßen bei Frakturen und die absolute Ruhigstellung der Bruchstellen.

Ad 2. Der Schockbekämpfung - i.e. Volumenauffüllung der Kreislaufverhältnisse - wird heute hervorragende Bedeutung beigemessen (MOSER und WURNIG, BROSS und KOZUSZEK, FUCHSIG), da, wie oben angeführt, erst der Schock die Entwicklung der Fettembolie zu beschleunigen scheint. WEHNER empfiehlt Rheomakrodex zur Anregung der Mikrozirkulation. Desgleichen werden Dauertropfinfusionen mit Blut, Plasma und den üblichen Plasmaersatzmitteln angewandt.

Ad 3. Eine Senkung der Lipaseaktivität erzielt KRÖNKE über eine vegetative Blockade durch Verabreichung von Phenotiazin und Novocainamid. Er wendet sich allerdings gegen die künstliche Hypotonie - FULAR und KRAFT empfehlen diese - die er nur bei Hirnemboliefällen angewendet wissen will. Der Grundgedanke dieser Maßnahme nach FULAR und KRAFT ist die Prophylaxe der Fettembolie der Organgefäße des großen Kreislaufs (sekundäre Fettembolie).

Ad 4. Zu den klassischen, in ihren Erfolgen jedoch zweifelhaften Methoden, gehören Gaben von dehydrochohlsaurem Natrium (Decholin) (RAPPERT), tiefe Äthernarkose (HOSSLI und GATTIKER, KARCHER) und Hypophysenvorderlappenhormon (FLICK und TRAUM). Diese Substanzen wurden verwendet, um eine Emulgierung des in den Gefäßen sich ablagernden Fettes zu erzielen. Jedoch liegen die therapeutisch anwendbaren Dosen z.B. für Äther ziemlich weit unter denjenigen, die zur Fettlösung notwendig wären. Bei Decholinverabreichung steht andererseits die hepatotoxische Wirkung im Vordergrund, wie auch die Anwendung von anderen Gallensäuren - Oxy- und Dehydrocholsäure - mit ernsten Gefahren verbunden ist. Nach GOLD rufen beide Substanzen in vitro stärkste Hämolyse hervor. Günstig beurteilt wird dagegen die prophylaktische Anwendung von physiologischen Emulgatoren, speziell von essentiellen Phospholipiden wie Lipostabil und EPL. In der Literatur wird außerdem in der Behandlung der Fettembolie die Gabe von Heparin und Heparinoiden empfohlen.

Die vorliegende Arbeit soll in einer Gegenüberstellung von Heparin (Liquemin) und eines Heparinoids (SP 54) untersuchen, inwieweit sich aus Tierexperimenten histologisch eine erhöhte lipolytische Aktivität dieser beiden Substanzen gegenüber einer Kontrollgruppe nachweisen läßt. Zu diesem Zweck wurden Ratten Olivenöl und Rattenfett i.v. injiziert und in drei Versuchsanordnungen untersucht, wieweit Lipolyse in genau definierten Zeitspannen stattfindet, und zwar:

I. Nach alleiniger Therapie

II. Nach alleiniger Prophylaxe

III. Nach Therapie und Prophylaxe.

MATERIAL und METHODIK

Tiermaterial: Weiße, weibliche Ratten vom Stamm Wistar - WU mit einem Körpergewicht von 200 - 250 g (Zucht S. Ivanovas, Kislegg im Allgäu).

Fettsubstanzen: Olivenöl und Rattenfett. Rattenfett wurde durch Erhitzen des von sezierten Ratten stammenden Fettgewebes und durch anschließender Filtration gewonnen.

Testsubstanzen:

1. "Heparin" (Liquemin) in Ampullenform; hergestellt von Firma Roche. Es handelt sich hierbei um ein Polyschwefelsäureester des Mukoitins vom Molekulargewicht 16 000.

2. "SP 54" ebenfalls in Ampullenform; hergestellt von Firma "bene Chemie". Es handelt sich dabei um ein Pentosanpolysulfoester. Dieses sulfatierte Polyanion hat den Vorzug eines extrem niedrigen Molekulargewichts - 2000 - und einer, gegenüber Heparin, wesentlich geringeren Gerinnungshemmung. Seine Wirkungsweise beruht auf einer Aktivierung der beim physiologischen Fettabbau und -transport maßgeblichen Lypoproteidase ("Klärwirkung"). Außerdem in der Mobilisation von Lipoidinfiltrationen der Gefäßwand.

Dosierung der Fettstoffe: Rattenfett und Olivenöl wurden von uns in einer Dosierung von 0, 2 ml pro Ratte intravenös injiziert.

Dosierung der zu untersuchenden Substanzen: 0, 1 ml Heparin pro kg Körpergewicht - das sind 0, 02 ml pro Ratte - wurden intraperitoneal injiziert, wobei Heparin im Therapieversuch nur einmal pro Tag verabreicht wurde. Bei SP 54 betrug die Dosis die Hälfte der Heparingaben: 0, 05 ml pro kg Körpergewicht, i.e. - 0, 01 ml pro Ratte - bei gleicher Applikationsweise und Frequenz der Gaben wie Heparin.

VERSUCHSANORDNUNG

I. Kontrollversuche:

Um eine Vergleichsbasis hinsichtlich der Wirksamkeiten der zu testenden Substanzen zu erhalten, haben wir im sogenannten Leerversuch 12 Ratten je 0, 2 ml Olivenöl und weiteren 12 Ratten je 0, 2 ml Rattenfett in die Schwanzvenen injiziert. Nach 3 Tagen wurden je 6 Ratten aus beiden Gruppen durch Inhalation hochprozentiger Ätherdämpfe getötet, die Organe Lunge, Leber und Nieren entnommen und in 4 %igem Formalin fixiert. Mit den restlichen Tieren wurde nach insgesamt 7 Tagen auf die gleiche Weise verfahren.

II. Therapieversuche:

Jeweils 0, 2 ml Olivenöl wurden 24 Ratten intravenös injiziert. Am gleichen Tage erhielten 12 der Tiere je 0, 01 ml SP 54 und 12 je 0, 02 ml Heparin i.p. verabreicht. Nach 3 Tagen wurden aus beiden Gruppen je 6 Tiere getötet, die Organe Lunge, Leber und Nieren entnommen und in Formalin (4 %ig) fixiert. Mit den restlichen Tieren wurde nach insgesamt 7 Tagen auf die gleiche Weise verfahren. Der gleiche Versuch wurde unter Verwendung von Rattenfett durchgeführt.

III. Prophylaxeversuche:

24 Ratten wurden 2-mal pro Tag in 6-stündigem Abstand je 0, 01 ml SP 54 intraperitoneal injiziert, dies über 3 Tage. Nach der zweiten Injektion am 3. Tag bekamen 12 der Tiere 0, 2 ml Olivenöl und 12 Ratten 0, 2 ml Rattenfett in die Schwanzvene gespritzt. 3 Tage nach der Fettinjektion wurden jeweils 6 der mit Olivenöl und Rattenfett behandelten Tiere getötet und die Organe Lunge, Leber und Nieren entnommen und in 4 %igem Formalin fixiert. Mit den restlichen Tieren wurde nach insgesamt 7 Tagen nach der Fettinjektion auf die gleiche Weise verfahren. In einer gleichen Versuchsanordnung wurde Heparin untersucht.

IV. Versuche mit gleichzeitiger Prophylaxe und Therapie:

Diese Versuche unterscheiden sich von den vorhergehenden insofern, als zwar 3 Tage lang ebenso verfahren wurde, wie unter III beschrieben, sich aber nach erfolgter Fettinjektion nochmals eine 3- und 7-tägige Therapie anschloß.

24 Ratten wurde wieder zweimal täglich je 0,01 ml SP 54 in 6-stündigem Abstand intraperitoneal injiziert, dies über 3 Tage. Am 3. Tag nach der zweiten SP 54-Injektion bekamen 12 der Tiere anschließend je 0,2 ml Olivenöl und 12 Ratten je 0,2 ml Rattenfett in die Schwanzvene gespritzt. An die Fettinjektion schloß sich nun eine 3- bzw. 7-tägige, einmal täglich erfolgte Injektion von 0,01 ml SP 54 bei allen 24 Ratten an. Nach der 3-tägigen Therapie töteten wir die erste Hälfte der Tiere, entnahmen die entsprechenden Organe und fixierten sie in 4 %igem Formalin. Ebenso verfuhren wir mit dem Rest der Tiere, nach 7 Tage dauernder Therapie. Für die Testsubstanz Heparin galt die gleiche Versuchsanordnung.

Histologische Technik:

Von den in Formalin fixierten Organen haben wir ca. 5 µ dicke Gefrierschnitte angefertigt, diese mit Sudan III gefärbt und auf Objektträgern mit Kanadabalsam abgedeckt.

BEURTEILUNG:

Aus dem Verhalten der Tiere während der einzelnen Versuche und aus der mikroskopischen Betrachtung der histologischen Präparate, wobei Fettmenge und Fettverteilung beurteilt wurden, konnte das Ergebnis herausgearbeitet werden. Dieses wurde mit dem Kontrollversuch verglichen. Als Bewertungsmaßstab für die Fettmengen in den Lungen- und Leberpräparaten setzten wir nach unserem optischen Eindruck die Ziffern von 1 bis 10 ein, wobei die Ziffer 1 die kleinste und Ziffer 10 die größte Fettmenge definiert. Entsprechendes gilt nicht für die Niere. Da in den Glomerula dieses Organs das Fett zurückgehalten wird, kann hier durch Ermittlung des Verhältnisses von fettenthaltenden zu leeren Glomerula ein genauer Wert angegeben werden. Der Grad der Fettablagerung kann dabei vernachlässigt werden, da sich herausstellte, daß bei geringerer Fettablagerung in den Glomerula auch die Anzahl der fettenthaltenden Glomerula abnimmt. Es wurden jeweils 100 Glomerula ausgezählt.

I. Kontrollversuche

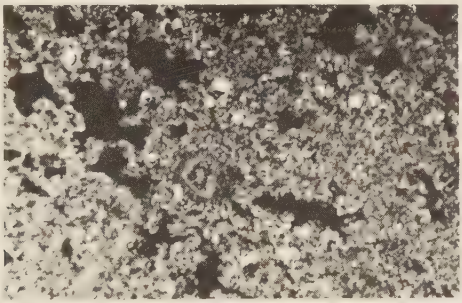
Wenige Minuten nach der Fettinjektion zeigten die meisten Tiere ausgeprägte Symptome einer Fettembolie. Am sinnfälligsten war hierbei die Schnappatmung. Mit gesträubtem Fell, zitternden Flanken, zum Teil auch petechealen Blutungen an den Schnauzenspitzen hockten oder lagen die Tiere zumeist in einer Käfigecke. Eine Ratte beobachteten wir, die bei voll entwickelter Embolie unter tonisch-klonischen Krämpfen verendete. Im allgemeinen hatte sich der Zustand der Ratten nach einer halben Stunde bis auf eine leichte Benommenheit wieder normalisiert. Die Todesrate bei den mit Olivenöl behandelten Kontrolltieren war zunächst relativ hoch. Von 12 Tieren hatten 8 nicht überlebt, während bei der mit Rattenfett behandelten Gruppe nur 3 eingegangen waren. Bei einem erneuten Versuch mit Olivenöl an 10 Ratten betrug der Verlust nur 1 Tier; desgleichen bei dem Wiederholungsversuch mit Rattenfett an 5 Tieren.

Histologische Auswertung:

Lunge:

Größe und Verteilung der Fettröpfchen ist bei Olivenöl und Rattenfett bis auf geringe Unterschiede gleich. Massive Fettablagerungen lassen sich 3 Tage nach der Injektion von Olivenöl bzw. Rattenfett im Lungengewebe nachweisen. Große Tropfen sind vorherrschend, während solche mittlerer Größe kaum zu finden sind und feine Tropfen überhaupt fehlen. Die Gefäßlumina sind nicht völlig verstopft, sondern weisen häufig mehr wandständige Tropfen auf.

Abbildung 1

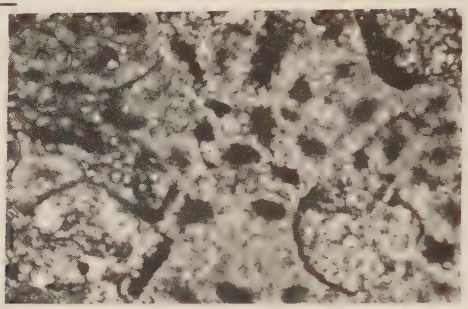


7 Tage nach der Fettinjektion findet sich bei Rattenfett ein stärkerer Abbau des Fettes im Lungengewebe, als bei Olivenöl. Bei diesem zeigt sich weiterhin an einigen Stellen Fettaufnahme in die Alveolarepithelien.

Niere:

Hier liegen die Fettröpfchen vorwiegend in den Glomerula, mit Ausbreitung in die proximalen Tubusepithelien. Die Tropfen sind ebenfalls groß, nach 3 Tagen bei Olivenöl aber bemerkenswert kleiner als bei Rattenfett. Bei letzterem ist nach 7 Tagen wieder eine stärkere Abnahme kennzeichnend.

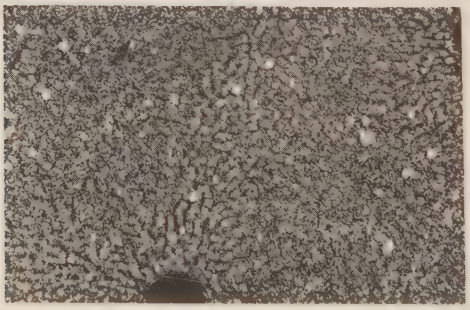
Abbildung 2



Leber

Fettemboli der Kapillargefäße finden sich hauptsächlich in den periportalen Feldern, während die Kupfferschen Sternzellen in der Leberläppchenperipherie mit Fett beladen sind. Nur vereinzelt läßt sich eine kleintropfige acino-periphere Leberzellverfettung nachweisen.

Abbildung 3



Beurteilung:

Alle Ratten zeigten bei einer experimentellen Fettembolie durch intravenöse Injektion von Olivenöl und Rattenfett Symptome. Nach 1/2 Stunde waren die Erscheinungen aber abgeklungen.

Das Fett verteilt sich auf die von uns untersuchten Organe, wobei die Lunge den höchsten Fettgehalt aufweist. Die Tropfen sind zumeist groß. Der Fettabbau geht innerhalb von 7 Tagen von Werten zwischen 4 und 7 auf Werte zwischen 1 und 3 herab. Insgesamt gingen von 39 Ratten 13 Tiere ein, davon 9 im Versuch mit Olivenöl und 4 im Versuch mit Rattenfett. Die Ergebnisse der Kontrollversuche bilden als Vergleichswerte die Grundlage der folgenden 3 Versuchsanordnungen:

Therapie

Prophylaxe

Prophylaxe und Therapie

II. Therapieversuche

Die Ratten verhielten sich ebenso, wie die des Kontrollversuches. Einige Minuten nach der Fettinjektion zeigten die Tiere ausgeprägte Symptome einer Fettembolie. Bemerkenswert war hierbei die Schnappatmung. Mit gesträubtem Fell, zitternden Flanken, zum Teil auch petechealen Blutungen an den Schnauzenspitzen hockten oder lagen die Tiere zumeist in einer Käfigecke. Besonders zu beachten ist, daß gleich nach der Injektion von Olivenöl 3 Ratten verendeten, nach einem weiteren Tag, trotz erfolgter therapeutischer Injektion von SP 54, weitere 4 und nach 3 Tagen auch die restlichen 5 Tiere dieses Versuches eingegangen waren, so daß der Versuch wiederholt werden mußte. Die Tiere waren, wie die anschließende Sektion ergab, an inneren Blutungen, wahrscheinlich hervorgerufen durch Anstechen größerer Gefäße, während des Injizierens der Testsubstanz verendet.

Histologische Auswertung:

Um die Auswertung zu erleichtern, wurde der Versuch in 4 Gruppen aufgegliedert:

Gruppe A Einwirkung von SP 54 auf Olivenöl (3 und 7 Tage)
Gruppe B Einwirkung von Heparin auf Olivenöl (")
Gruppe C Einwirkung von SP 54 auf Rattenfett (")
Gruppe D Einwirkung von Heparin auf Rattenfett (")

In allen vier Gruppen ist der Unterschied zu den Kontrollversuchen offensichtlich:

Die Teilchengröße hat abgenommen. Überwiegend finden sich jetzt klein- bis mittelgroße Fettröpfchen. Außerdem hat eine allgemeine Verteilung des Fettes bis in die Kapillaren hinein stattgefunden. Bemerkenswerte Unterschiede in den Gruppen selbst bestehen jedoch nicht.

Lunge:

Eine deutliche Erniedrigung des Fettgehaltes in der Lunge ist, wie aus der tabellarischen Gegenüberstellung (Tabelle 1) der mittleren Fettmengen dieses Versuches mit denen des Kontrollversuches hervorgeht in den Gruppen A und C (Einwirkung von SP 54 auf Olivenöl und auf Rattenfett 3 und 7 Tage) zu verzeichnen. (Bewertungsmaßstab für Fettmengen in Lunge und Leber siehe Methodik).

Tabelle 1

Olivenöl

SP 54 (Therapie)	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	+ 4,6 - 2,27	+ 1,5 - 1,88	+ 0,16 - 0,11	3 Tage	+ 5,8 - 1,44	+ 3,3 - 1,49	+ 3,3 - 1,49
7 Tage	+ 2,3 - 1,3	+ 1,3 - 0,8	+ 0,8 - 0,6	7 Tage	+ 3,4 - 0,49	+ 1,2 - 0,97	+ 0,8 - 0,4

Rattenfett

SP 54 (Therapie)	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	+ 4,6 - 3,6	+ 1,6 - 1,7	+ 1,6 - 2,2	3 Tage	+ 6,5 - 1,17	+ 3,8 - 1,75	+ 5,8 - 1,57
7 Tage	+ 0,66 - 0,7	+ 0,83 - 0,14	+ 0,33 - 0,7	7 Tage	+ 1,0 - 0,5	+ 1,2 - 0,82	+ 1,0 - 0,91

In den Gruppen B und D (Einwirkung von Heparin auf Olivenöl und Rattenfett je 3 und 7 Tage) liegt der Fettgehalt nach 3-tägiger Therapie höher als bei den Kontrolltieren. Nach 7 Tagen Therapie sind die Werte deutlich unter diejenigen der Kontrollen abgesunken.

Nieren:

Ebenfalls eine Erniedrigung des Fettgehaltes in den Glomerula findet sich bei allen 4 Gruppen, sowohl nach 3- als auch nach 7-tägiger Therapie. Ausnahmen bilden die 7-Tage-Werte der Gruppe A (Einwirkung von SP 54 auf Olivenöl, 7 Tage) und der Gruppe B (Einwirkung von Heparin auf Olivenöl, 7 Tage). Beide Werte sind nur geringfügig den Kontrollwerten gegenüber erhöht. Die Tropfengröße hat sich wesentlich verändert. Es werden weniger dicke Tropfen im Glomerulum gefunden, als vielmehr eine größere Anzahl von kleinen.

Leber:

In allen 4 Gruppen läßt sich eine Abnahme des Fettgehaltes nachweisen, während Verteilung und Größe der Tropfen nur minimale Veränderungen erfahren haben.

Beurteilung:

Die Emboliesymptome nach den Fettinjektionen waren ebenso ausgeprägt, wie in den Kontrollversuchen. Am sinnfälligsten war hierbei die Schnappatmung. Mit gesträubtem Fell, zitternden Flanken, zum Teil auch petechealen Blutungen an den Schnauzenspitzen hockten oder lagen die Tiere zumeist in einer Käfigecke. Der Verlust an Tieren während des ersten laufenden Versuches mit SP 54 und Olivenöl betrug nach 4 Tagen 100 %, sodaß dieser Versuch wiederholt werden mußte.

Ein erhöhter Fettabbau sowohl durch SP 54, als auch durch Heparin, läßt sich schon aus dem alleinigen Therapieversuch ablesen, wobei die Stärke des Abbaus durch SP 54 zum Teil um 100 bis 150 % höher liegt als die durch Heparin erzielte.

III. Prophylaxeversuche

Die Fettinjektionen nach 3-tägiger Vorbehandlung mit den Testsubstanzen zeitigten bei den Tieren keine derart ausgeprägten Emboliesymptome, wie in den vorangegangenen Versuchen. Lediglich eine leichte Benommenheit und eine vorübergehende Dyspnoe waren zu beobachten. Dieser Zustand normalisierte sich wieder innerhalb von 10 bis 15 Minuten. Es ist kein Tier eingegangen.

Histologische Auswertung:

Eine ebenso signifikante Fettabnahme wie im Therapieversuch ist durch die Vorbehandlung mit SP 54 zu verzeichnen. Tabelle 2 stellt die mittleren Fettmengen mit ihren Standardabweichungen des Versuches mit Olivenöl und SP 54 den Mittelwerten des Kontrollversuches gegenüber.

Tabelle 2

Olivenöl SP 54 (Prophylaxe)	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	$+4,5$ $-0,5$	$+1,5$ $-0,5$	$+2,5$ $-0,96$	3 Tage	$+5,8$ $-1,44$	$+3,3$ $-1,49$	$+3,3$ $-1,49$
7 Tage	$+2,16$ $-0,8$	$+0,6$ $-0,5$	$+1,5$ $-1,1$	7 Tage	$+3,4$ $-0,49$	$+1,2$ $-0,97$	$+0,8$ $-0,4$

Daraus geht hervor, daß lediglich der 7-Tage-Wert in der Niere geringfügig erhöht ist.

Die prophylaktische Behandlung mit Heparin zeigt dagegen keinen erhöhten Fettabbau. Es liegen fast alle Werte über denen der Kontrollen, wie Tabelle 3 veranschaulicht.

Tabelle 3

Olivenöl

Heparin (Prophylaxe)	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	$\frac{+ 6,3}{- 2,20}$	$\frac{+ 1,8}{- 0,68}$	$\frac{+ 3,8}{- 2,4}$	3 Tage	$\frac{+ 5,8}{- 1,44}$	$\frac{+ 3,3}{- 1,49}$	$\frac{+ 3,3}{- 1,49}$
7 Tage	$\frac{+ 3,8}{- 2,1}$	$\frac{+ 0,8}{- 0,75}$	$\frac{+ 1,3}{- 0,9}$	7 Tage	$\frac{+ 3,4}{- 0,49}$	$\frac{+ 1,2}{- 0,97}$	$\frac{+ 0,8}{- 0,4}$

Ähnlich sind die Ergebnisse des gleichen Versuches mit Rattenfett als Fettsubstanz.

Nach Tabelle 4 ist ein Fettabbau nur 3 Tage nach der Rattenfettinjektion bei 3-tägiger Vorbehandlung mit Heparin nachzuweisen, während durch Prophylaxe mit SP 54 3 und 7 Tage nach der Fettzufuhr ein Erfolg erzielt wird.

Tabelle 4

Rattenfett

Heparin (Prophylaxe)	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	$\frac{+ 5,5}{- 2,6}$	$\frac{+ 1,3}{- 0,75}$	$\frac{+ 3,16}{- 2,0}$	3 Tage	$\frac{+ 6,5}{- 1,17}$	$\frac{+ 3,8}{- 1,57}$	$\frac{+ 5,8}{- 1,75}$
7 Tage	$\frac{+ 3,6}{- 2,27}$	$\frac{+ 0}{- 0}$	$\frac{+ 2,8}{- 2,0}$	7 Tage	$\frac{+ 1,0}{- 0,5}$	$\frac{+ 1,2}{- 0,92}$	$\frac{+ 1,0}{- 0,82}$

Rattenfett

SP 54 (Prophylaxe)	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	$\pm \frac{5,5}{1,5}$	$\pm \frac{0,2}{0,8}$	$\pm \frac{5,7}{3,3}$	3 Tage	$\pm \frac{6,5}{1,17}$	$\pm \frac{3,8}{1,57}$	$\pm \frac{5,8}{1,75}$
7 Tage	$\pm \frac{1,0}{0,16}$	$\pm \frac{1,0}{1,4}$	$\pm \frac{0,8}{0,6}$	7 Tage	$\pm \frac{1,0}{0,5}$	$\pm \frac{1,2}{0,92}$	$\pm \frac{1,0}{0,82}$

Was die Fettverteilung und Tröpfchengröße angeht, so bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Therapie und Prophylaxeversuch, insoweit, als der Fettgehalt gesunken ist. Die Lunge weist im Olivenölversuch nach 3 und 7 Tagen eine starke Tröpfchenverkleinerung und eine generelle Verteilung dieser im gesamten Gewebe auf.

Ebenso finden sich in den Glomerula der Niere feinste Fettröpfchen. Im Rattenfettversuch sind hier jedoch größere Formen und höhere Tropfendichte zu beobachten.

Da die drei- und 7-Tage-Werte in der Leber sowohl bei Olivenöl als auch bei Rattenfett sehr niedrig sind, läßt sich hier die feinste Verteilung zum Teil in Form von Fettschlieren und die geringste Tropfendichte unschwer nachweisen.

IV. Prophylaxe- und Therapie-Versuche:

Ähnliche Symptome, wie im Versuch III beschrieben, wurden auch hierbei beobachtet: Leichte Benommenheit und eine kurzdauernde Dyspnoe waren dabei vorherrschend. Dieser Zustand kehrte allerdings innerhalb weniger Minuten zur Norm zurück. In diesem Versuch ging ebenfalls keine Ratte nach erfolgter Fettinjektion ein.

Histologische Auswertung:

Tabelle 5 veranschaulicht das Maß des Fettabbaues wieder in einer Gegenüberstellung der mittleren Fettmengen dieses und des Kontrollversuches.

Rattenfett

SP 54	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	+ 4,5 - 0,95	+ 0,6 - 0,47	+ 1,16 - 0,47	3 Tage	+ 6,5 - 1,17	+ 3,8 - 1,57	+ 5,8 - 1,75
7 Tage	+ 4,5 - 1,2	+ 0 - 0	+ 0,6 - 0,47	7 Tage	+ 1,0 - 0,5	+ 1,2 - 0,92	+ 1,0 - 0,82

Heparin	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	+ 2,16 - 1,26	+ 0,16 - 0,37	+ 0,5 - 0,47	3 Tage	+ 6,5 - 1,17	+ 3,8 - 1,57	+ 5,8 - 1,75
7 Tage	+ 3,0 - 1,9.	+ 0,16 - 0,37	+ 0,25 - 0,37	7 Tage	+ 1,0 - 0,5	+ 1,2 - 0,92	+ 1,0 - 0,82

Olivenöl

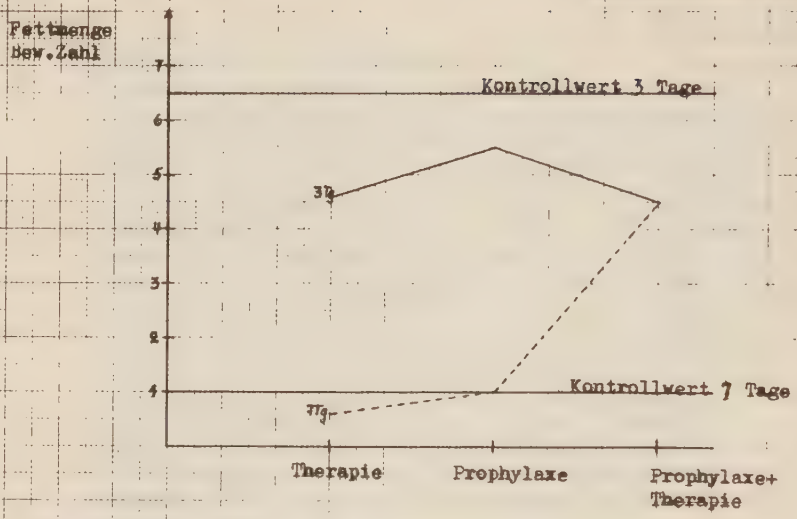
SP 54	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	+ 4,83 - 1,3	+ 1,5 - 0,5	+ 2,16 - 2,6	3 Tage	+ 5,8 - 1,44	+ 3,3 - 1,49	+ 3,3 - 1,49
7 Tage	+ 2,6 - 1,84	+ 1,3 - 0,74	+ 0,8 - 0,57	7 Tage	+ 3,4 - 0,49	+ 1,2 - 0,97	+ 0,8 - 0,4

Heparin	Lunge	Leber	Niere	Kontrolle	Lunge	Leber	Niere
3 Tage	+ 4,83 - 1,26	+ 1,6 - 0,47	+ 1,6 - 1,15	3 Tage	+ 5,8 - 1,44	+ 3,3 - 1,49	+ 3,3 - 1,49
7 Tage	+ 3,3 - 0,74	+ 2,0 - 0,16	+ 0,8 - 0,16	7 Tage	+ 3,4 - 0,49	+ 1,2 - 0,97	+ 0,8 - 0,4

Glomerula und proximale Tubuli in der Niere wiesen gleichfalls geringgradige Verfettung auf. Die Tropfengröße sowie die Zahl der fettenthaltenden Glomerula ist stark reduziert. In der Leber sind kaum noch verfettete Kupffersche Sternzellen oder acinusperiphere Parenchymzellen anzutreffen.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung dieser Versuchsreihe gelten für beide Testsubstanzen, da nur unwesentliche Abweichungen in den histologischen Präparaten auftraten.

RATTENFETT - S P 54



RATTENFETT- H E P A R I N

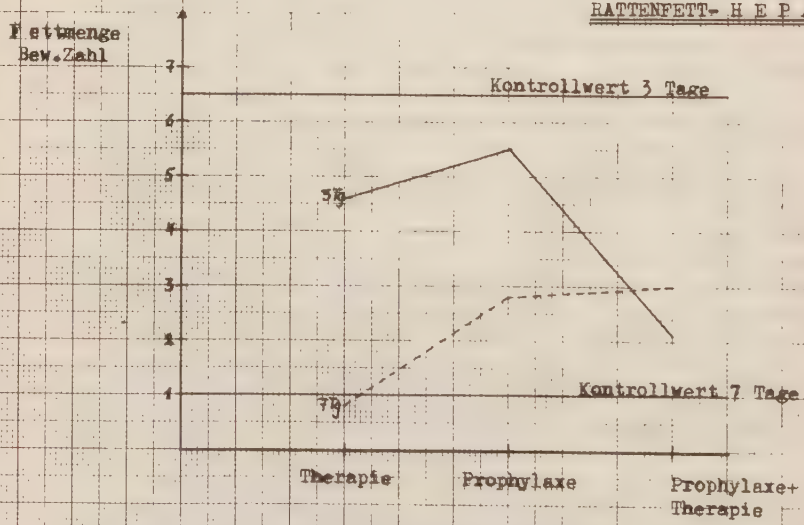
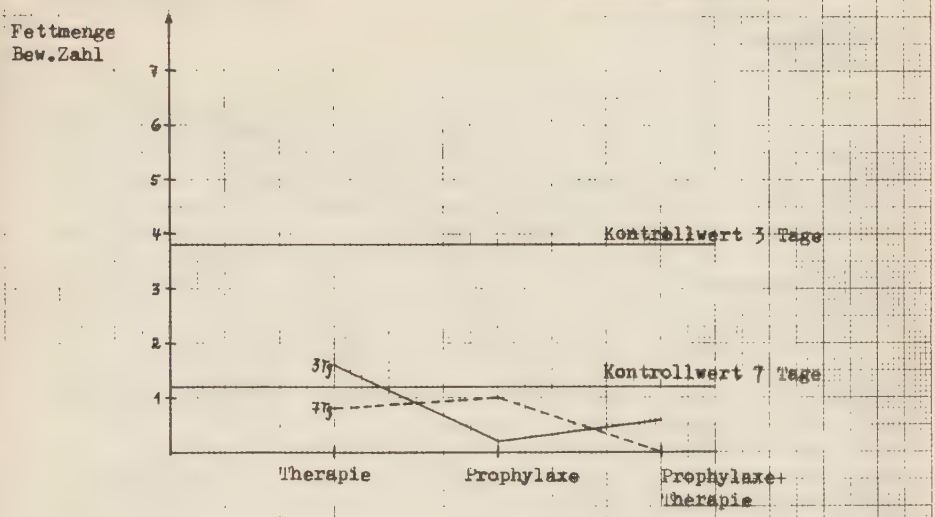


Schaubild 1.: Mittlere Fettmenge in den Präparaten der einzelnen Versuchsgruppen, bewertet mit Zahlen von 1-10

LEBER

RATTENFETT - SP 54



RATTENFETT - H E P A R I N

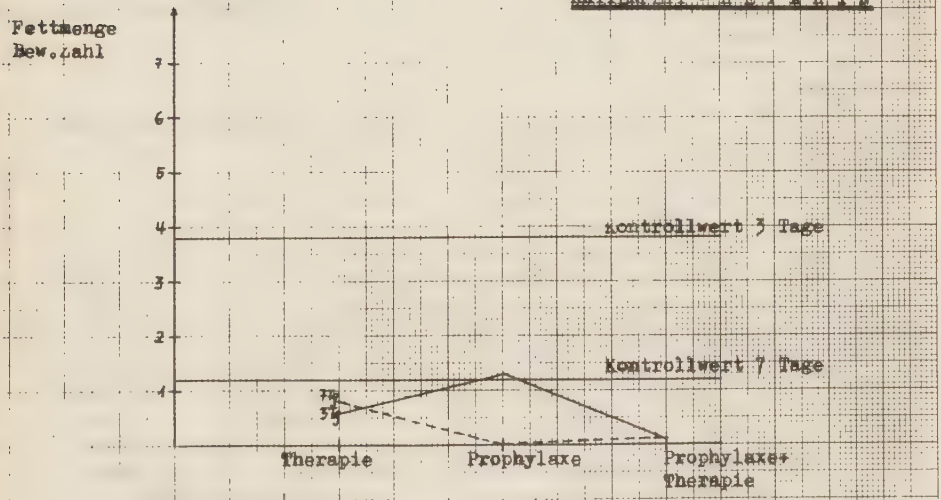
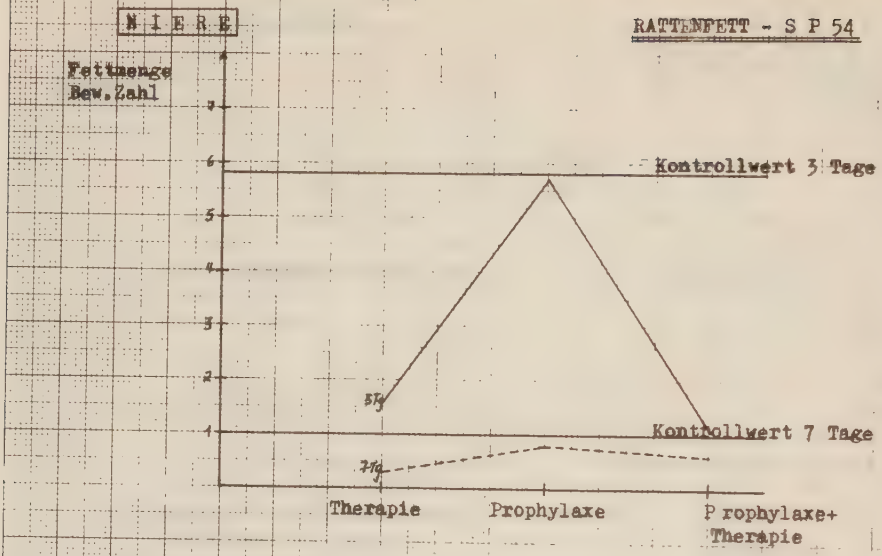


Schaubild 2.: Mittlere Fettmenge in den Präparaten der einzelnen Versuchsgruppen, bewertet mit Zahlen von 1-10



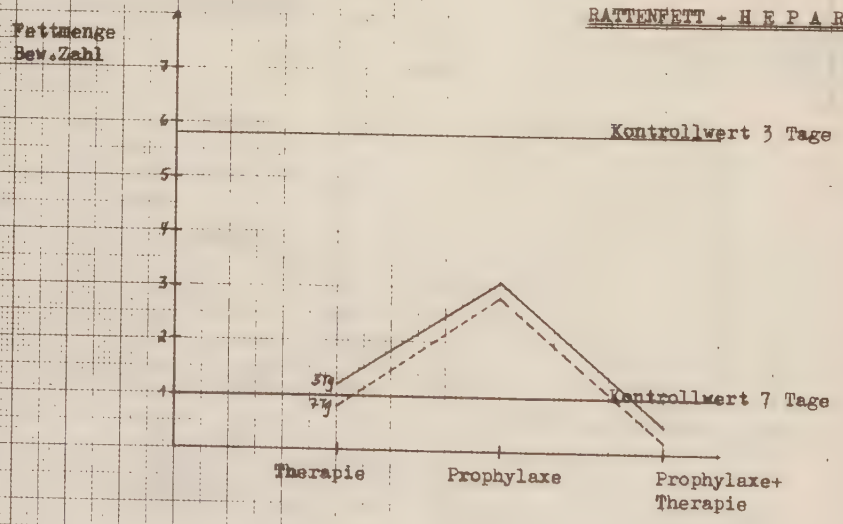


Schaubild 3.: Mittlere Fettmenge in den Präparaten der einzelnen Versuchsgruppen, bewertet mit Zahlen von 1-10

DISKUSSION

Nach den vorliegenden Ergebnissen unserer Versuche können wir feststellen, daß sowohl Unterschiede hinsichtlich der medikamentösen Beeinflussung einer experimentellen Fettembolie mit körperfremdem(Olivenöl) und körpereigenem (Rattenfett) Fett bestehen, als auch die Wirksamkeit der verwendeten Testsubstanzen zum Teil differiert. So läßt sich z.B. aus dem Therapieversuch ablesen, daß SP 54 den Abbau von Olivenöl schon nach 3 Tagen Behandlung beeinflußt, während die Wirkung von Heparin auf Olivenöl erst nach 7-tägiger Behandlung nachweisbar ist.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt der Prophylaxeversuch. Eine 3-tägige Vorbehandlung mit SP 54 genügt, um auch noch 7 Tage nach der Olivenölinjektion einen gegenüber den Kontrollwerten erniedrigten Fettwert zu erzielen. Demgegenüber ist festzustellen, daß die Prophylaxe mit Heparin über den gleichen Zeitraum auf Olivenöl keine Wirkung ausübt. Es sind im Gegenteil die mittleren Fettwerte leicht erhöht. Lediglich die Versuchsreihe Prophylaxe und Therapie zeitigt bei beiden Medikamenten ein gleiches Resultat:

Die Fettwerte liegen in allen Fällen unter denen der Kontrollen.

Für unsere Arbeit von Bedeutung sind jedoch die Ergebnisse der Versuche mit körpereignem i.e. Rattenfett. Die Gegenüberstellung beider Substanzen zeigt hier allerdings keine deutliche Überlegenheit von SP 54. Der durch dieses Medikament in allen Versuchsreihen erzielte Fettabbau ist nur teilweise höher, als der in den gleichen Versuchsanordnungen mit Heparin erreichte. Dies geht schon aus den anliegenden Schaubildern hervor, aus denen für Heparin ein beachtliches Resultat hinsichtlich seiner lipolytischen Aktivität abzuleiten ist. Es muß in diesem Zusammenhang auch auf die signifikante Symptomabschwächung nach der Fettinjektion verwiesen werden, die durch SP 54

und Heparin, sowohl prophylaktisch als auch durch kombinierte Behandlung (prophylaktisch-therapeutisch) erreicht wird. Ebenfalls muß daraufhingewiesen werden, daß im Gegensatz zu den Kontrollversuchen- die Verlustrate an Tieren betrug dort 33 % - bei beiden Substanzen letzten Endes keine Ratte einging.

Vergleichen wir nun unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren, so stellen wir fest, daß Heparin als Therapeutikum unterschiedlich diskutiert wird:

(KRAIPAR, SALANSKI und UHER untersuchten die Wirkung von Heparin bei durch intravenöse Verabreichung von 40 %igem Lipiodol gesetzter Fettembolie an Kaninchen: Lipiodol wurde in einer Dosis von 0, 5 ml pro kg Körpergewicht injiziert. Heparin wandten sie 2-mal täglich in Dosierungen von 1250 Einheiten pro kg Körpergewicht (Gruppe I) und 50 Einheiten pro kg Körpergewicht (Gruppe II) an. Ausgewertet wurden das Verhalten der Tiere nach der Fettzufuhr und der therapeutischen Heparingabe sowie die durch Sektion gewonnen histologischen Präparate. Aufgrund ihrer Ergebnisse - die Heparindosis von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht vermindert die symptomatischen Erscheinungen der erfolgten Embolie beträchtlich und verhindert sekundäre Gewebsveränderungen durch Fettablagerungen - kommen die Verfasser zu der Schlußfolgerung, daß Heparin eine ausgezeichnete Schutzwirkung bei der Fettembolie entfaltet.

Demgegenüber sprechen sich MÖRL und FUCHSIG gegen eine kritiklose Anwendung von Heparin aus:

MÖRL führt als Bespiel einen Schwerverletzten an, der nach Gabe von 30 000 Einheiten Heparin intravenös durch Verbluten starb.

FUCHSIG verweist auf die Beeinflussung der für den Schock charakteristischen Hyperkoagulabilität durch Heparin und spricht diesem nur indirekt Wirkung auf die Fettembolie zu.

WEHNER empfiehlt, nur in individueller Auswahl Heparin anzuwenden, da die Fettembolie die Blutkoagulabilität begünstigt und die Entstehung von Thromben bewirken kann. Er konnte zwar die Fettoleranz mit Heparin in Kaninchenversuchen nicht steigern, verweist aber auf die von ANDERSON und FAWCETT, ANFINSEN et al., DESCHER et al., JEFFRIES und MAASSEN und WETZEL durchgeführten Versuche, die den "Clearing factor" des Heparins zum Inhalt hatten.

Es steht heute ohne Zweifel fest, daß Heparin über einen Klärfaktor des Blutes wirkt und dann versagt, wenn dieser gestört ist. Die Klärrate hängt dabei von der injizierten Heparindosis ab, allerdings nicht linear. Es aktiviert die Lipoprotein-Lipase und beschleunigt die Fermentreaktion, so daß

1. es eindeutig zur Bildung und Verteilung von Lipoiden niederer Dichte kommt und
2. zur Retardierung hochmolekularer Lipoproteide.

Trotz der allseitig bekannten Gefahren, wie erhöhte Kapillarpermeabilität (Ödemgefahr), Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes sowie Gefäßerweiterung, ist Heparin mit gutem Erfolg von SAGE und TUDOR, BADURA und ORLOWSKI angewandt worden, wobei Dosen von 12500 Einheiten i.v. und 25000 i.m. in 4 bis 12 Stunden Abstand gegeben wurden.

Ein in seiner Wirksamkeit zum Teil besseres und wegen der nur geringfügigen Nebenwirkungen vorzügliches Präparat steht uns in dem Medikament SP 54 zur Verfügung:
Die physiologische Fettklärung steht hier im Vordergrund. Es verhält sich in dieser Hinsicht analog dem Heparin, zeichnet sich aber durch das Fehlen einer ausgeprägten Gerinnungshemmung aus.

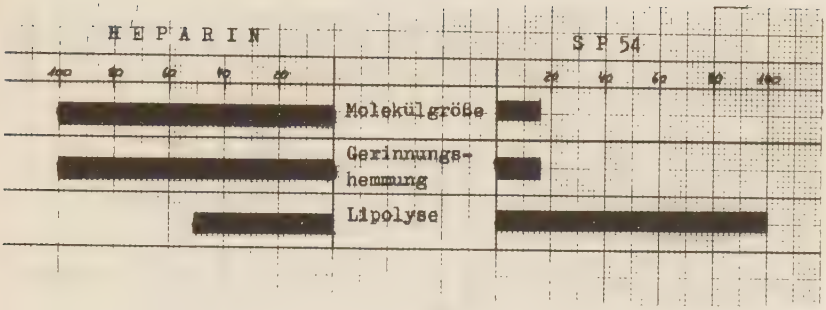
Aus Versuchen an 5 Hunden durch PARAMELLE nach intravenöser Verabreichung von Heparin bzw. SP 54 in Dosen à 0, 2 mg pro kg Körpergewicht, 0, 5 mg pro kg Körpergewicht und 2 mg pro kg Körpergewicht und

Blutentnahmen 15 Minuten bzw. 45 Minuten nach Injektion von 0, 2 mg pro kg, 15, 60 und 90 Minuten nach Injektion von 0, 5 mg pro kg Körpergewicht sowie 15 und 120 Minuten nach Injektion von 2 mg pro kg Körpergewicht, geht hervor, daß keine herausragenden quantitativen Unterschiede hinsichtlich der Klärwirkung bei 0, 2 mg/kg Körpergewicht vorliegen. Erst nach Verabreichung von 0, 5 mg/kg erwies sich SP 54 hinsichtlich Wirkungsintensität und Wirkungsdauer als überlegen.

Eine ähnliche Überlegenheit von SP 54 zeigen die Versuche von SCHÖN und SAUER, die der Prüfung einiger Medikamente dienten, denen lipolytische Eigenschaften zugeschrieben werden, wie z.B. Nikotinsäure, Phospholipoide und Mucosaextrakt. Die Versuche beruhen auf der exakten titrimetrischen Ermittlung der Vermehrung von freien Fettsäuren im Plasma des von Versuchspersonen entnommenen Nüchternblutes. Die Ergebnisse zeigen, daß Nikotinsäure und essentielle Phosphalipoide keine Veränderungen der Lipoproteid-Lipase-Aktivität im Blut bewirken, die intravenöse Verabreichung von Heparin und Heparinoiden als Zeichen vermehrter Fettspaltung aber mit einem Anstieg der freien Fettsäuren einhergeht. Hierbei ergeben sich quantitative Unterschiede, die bei Vergleich mit Heparin für eine weitaus günstigere Wirkung von SP 54 sprechen.

Als Ergänzung zu den oben genannten Autoren und ihren Versuchen können unsere eigenen Untersuchungen gewertet werden, da nun auch die histologische Prüfung von SP 54 die Heparin gegenüber zum Teil erhöhte lipolytische Aktivität nicht nur körpereignen, sondern auch körperfremden Fettes unter Beweis gestellt hat (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6



Bestehen auch unterschiedliche Schwankungen, wie bei den Mittelwerten der einzelnen Versuchsgruppen, so muß beachtet werden, daß bei der jeweils von uns untersuchten Anzahl von nur 6 Ratten eine relativ hohe Fehlerbreite entsteht, die geeignet ist, derartige Schwankungen auftreten zu lassen. Außerdem, so WEHNER, ist die Fehlerbreite den starken individuellen Unterschieden, die bei Versuchen am lebenden Objekt immer auftreten, unterworfen. Nach unserer Ansicht ist SP 54 ein Medikament, daß sowohl therapeutisch, als auch prophylaktisch unter Beachtung der übrigen Heilmaßnahmen bei Verletzungen, wie Schocktherapie und Frakturbehandlung einer zu erwartenden oder schon manifesten Fettembolie gezielt entgegenwirken kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Unsere Untersuchungen befaßten sich mit der Frage nach der lipolytischen Wirkung der Medikamente Heparin (Liquemin) und SP 54 auf, durch Olivenöl und Rattenfett experimentell erzeugte Fettembolie bei weiblichen Ratten.

Zu diesem Zweck wurden Experimente an insgesamt 168 Ratten durchgeführt. Je 48 wurden auf den Einfluß 1. der Therapie, 2. der Prophylaxe und 3. der kombinierten Behandlung i.e. Prophylaxe und Therapie hin geprüft. An je 6 Ratten testeten wir die Wirkung von Heparin und SP 54 auf intravenös injiziertes Olivenöl bzw. Rattenfett in einer definierten Zeitspanne von je 3 und 7 Tagen. Ausgewertet wurden histologische Schnitte von Lunge, Leber und Niere, die wir mit Sudan III angefärbt hatten und berücksichtigt wurde außerdem von uns die Auswirkung auf die Sterberate und der Zustand der Tiere nach Fettzufuhr und Gabe der Medikamente. Die Ergebnisse wurden mit Kontrollversuchen verglichen, in denen die Tiere nur Olivenöl und Rattenfett in die Schwanvene gespritzt bekamen und nach 3 und 7 Tagen getötet wurden.

Die Wirkung auf Olivenöl ist bei SP 54 besser als bei Heparin. Bei Rattenfett sind allerdings keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Es hat sowohl durch Heparin als auch SP 54 erhöhter Fettabbau stattgefunden, wobei durch SP 54 nur zum Teil bessere Resultate erzielt wurden.

Aus diesen Untersuchungen sowie den klinischen Erfahrungen anderer Autoren geht hervor, daß das Präparat SP 54 gute therapeutische und prophylaktische Wirksamkeit bestitzt, und ihm hinsichtlich seiner Nebenwirkungen Heparin gegenüber unbedingt der Vorzug gegeben werden muß. Dabei darf allerdings unter keinen Umständen die Schockbekämpfung, die ebenfalls vorbeugenden Wert in der Verhütung einer Fettembolie bei Unfallpatienten besitzt, vernachlässigt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

ASCHOFF
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"
Therapeutische Berichte 3/68

BROSS, W., T. ORLOWSKI, R. BADURA
"Experimenteller Beitrag zur Frage der Therapie von Fettembolien"
Zbl. Chir. 86 (1961), 2075

BROSS, W., O. BADER, T. BROSS, W. KOZUSZEK
"Prophylaxe und Behandlung der Fettembolie"
Zbl. Chir. 88 (1963), 1578

BROSS, W., W. KOZUSZEK
Aussprache auf der 83. Tagung der Deutsch. Ges. für Chir. 1966
Langenbecks Archiv klin. Chir. 316 (1966), 259

BRÜCKE, BLÜMEL, GOTTLOB
"Ein experiment. Beitrag zur Prophylaxe der Fettembolie"
Langenbecks Archiv klin.Chir. 313 (1965), 1049

BUCHNER, C., F. BUSCH
"Traumatische Knochenmarksembolie der Lungen"
Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Fettembolie
Deutsch. med. Wschr. 29 (1964), 1390

FISCHER, J.H.
"Bone Marrow Embolism"
Amer. J. Path. 27 (1951), 702

FLICK, K., E. TRAUM
"Versuche über Fetteinschwemmung in das Blut bei Knochenbrüchen"
Deutsch. Z. Chir. 207 (1927), 16

FUCHSIG, P.
"Neue Erkenntnisse in Pathogenese und Therapie der Fettembolie"
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316 (1966), 243

FULAR, W., E. KRAFT
"Prophylaxe der Fettembolie durch Blutdrucksenkung"
Langenb. Arch. klin. Chir. 278 (1954), 548

FULAR, W., E. KRAFT
"Wechselwirkungen zwischen Fettembolie und Kreislauf"
Medizinische (Stuttgart) (1956), 1197

GOLD, E.
Aussprache der Sitzung der Freien Vereinig. d. Chir. Wiens, 1926

HARTMANN, F., U. FLECK
"Vergleichende chemische und histologische Analyse der Leberverfettung"
Klin. Wschr. (1952), 652

HOLCZABEK, W.
"Fettembolie" - Patholog. - Anatom. Referat
Langenb. Arch. klin. Chir. 316 (1966), 237

HOSSLI, G., R. GATTIKER
"Aufgaben des Anaesthesisten bei der Behandlung der Fettembolie"
Anaesthesist 9 (1960), 285

HUPE, K.
"Klinik der Fettembolie"
Fortschr. Med. 86 (1968), 263

KARCHER, H.
"Die Fettembolie"
Langenb. Arch. Chir. 296 (1960), 61

KOSLOWSKI, L.
Langenb. Arch. klin. Chir. 316 (1966), 257

KRÖNKE, E.
"Die Bedeutung der Lipase in der Pathogenese der traumatischen Fettembolie"
Langenb. Arch. klin. Chir. 283 (1956), 466

KRÖNKE, E.
"Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Fettembolie"
Langenb. Arch. klin. Chir. 285 (1957), 308

KRÖNKE, E.
"Zur Pathophysiologie der Fettembolie"
Langenb. Arch. klin. Chir. 287 (1957), 308

KÜHNE
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

LECHNER, F.
"Beitrag zur Behandlung der Fettembolie"
Med. Mschr. 10 (1959), 644

LEHMANN
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

LENGGENHAGER, K.
"Wirkungsweise der Luft- und Fettembolie"
Schweiz. med. Wschr. 15 (1934), 146

LENGGENHAGER, K.
"Über ein Spätsymptom bei Fettembolie"
Schweiz. med. Wschr. 71 (1941), 38

LENGGENHAGER, K.
"Physikalische Grundlagen zur Wirkungsweise und Therapie der Fettembolie"
Langenb. Arch. klin. Chir. 316 (1966), 253

LUBARSCH
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

MERGL, F., H. TSCHERNE
"Zur Diagnose, Therapie und Prophylaxe der Fettembolie"
Langenb. Arch. klin. Chir. 314 (1966), 292

MÖRL:
"Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"
Therapeutische Berichte 3/68

MONTGOMERY, P.O.
"Discussion about Bone Marrow Embolism"
Amer. J. Path. 27 (1951), 701

MOORE
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

MOSER, H., P. WURNIG
"Ergebnisse experimenteller Untersuchungen und klinischer Beobachtungen bei Fettembolie" -
Ein Beitrag zur Pathophysiologie und Therapie
Langenb. Arch. klin. Chir. 278 (1954), 72

NÖLLER, F.
"Die sogenannte Fettembolie"
Bruns Beitr. klin. Chir. 208 (1964), 175

OPPOLZER, R.
Zbl. Chir. 65 (1938), 1076

PARAMELLE
"Klärwirkung von Heparin und SP 54"
Therapie 17 (1962), 719

PELTIER, L.F.
"The Diagnosis of Fat Embolism"
Surg. Gynec. Abstet. 121 (1965), 371

PRIVAT
"Kläraktivität nach Verabreichung von SP 54 an Patienten"
Sud médical et chirurgical Aug. 1963

RAPPAPORT, H.
Amer. J. Path. 27 (1951), 701

RAPPERT, E.
"Die Blutfettbestimmung als Hilfsmittel für die Diagnose und Prognose der Fettembolie"
Tbl. Chir. 64 (1937), 387

RAPPERT, E.
"Fettembolie und ihre Behandlung"
Dtsch. Z. Chir. 250 (1938), 276

REHM, J.
"Druckmessungen im Knochenmarkraum und Bestimmung des Gesamtfettgehaltes in den abführenden Venen bei Küntschernagelung"
Langenb. Arch. klin. Chir. 283 (1956), 452

REHM, J.
"Experimentelle Untersuchungen zur Enstehung der Fettembolie beim Knochenbruch"
Langenb. Arch. klin. Chir. 285 (1957), 230

SÄKER
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

SCHÖN und SAUER
"Untersuchungen über die lipolytische Aktivität einiger antiatherosklerotischer Medikamente"
Arzneimittel.-Forschung XIII H. 8 (1963), 718

SCRIBA, J.
Dtsch. Z. Chir. 12 (1880), 118

STCIH, R.
"Die klinische Bedeutung der Fettembolie (FE)"
Langenb. Arch. klin. Chir. 287 (1957), 669

STRAUSS
Zit. bei MÖRL:"Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

TSCHERNE, H.
Langenb. Arch. klin. Chir. 316 (1966), 669

WEHNER, W.
"Die Fettembolie"
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968

WHITELEY
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

VANCE
Zit. bei MÖRL: "Posttraumatische Fettembolie-Verhütung durch Trasylol"

LEBENSLAUF

Am 13. 7. 1941 wurde ich als zweiter Sohn von 3 Kindern des Regierungs-Vermessungsrates Karl Heinrich Gent und seiner Ehefrau Eva geb. Loebens in Eschwege/Werra geboren. Von Ostern 1947 an besuchte ich drei Jahre lang die Knaben-Bürger-Schule in Eschwege. Nach der Versetzung meines Vaters nach Darmstadt absolvierte ich dort die vierte Volksschulklasse. Ostern 1951 bestand ich die Aufnahmeprüfung in das humanistische Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt. Am 17. Februar 1961 legte ich an selbiger Schule die Reifeprüfung ab. Anschließend leistete ich vom 4. April 1961 bis 30. Juni 1962 meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr.

Vom Wintersemester 1962/63 an studierte ich zunächst in Frankfurt/Main Zahnmedizin. Nach 2 Semestern wechselte ich den Studienort und studierte in Marburg/Lahn, wo ich am 28. Oktober 1965 das Physikum bestand. Meine klinischen Semester studierte ich ebenfalls an der Marburger Universität. Am 19. Juli 1968 legte ich das zahnmedizinische Staatsexamen ab. Zur Zeit bin ich als Assistent in Konz bei Trier in einer Privatpraxis tätig.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle darf ich Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger recht herzlich danken, da er mir an seiner Klinik die Ausführung meiner Arbeit ermöglicht hat.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Hupe möchte ich ganz besonders danken für die Überlassung des Themas, der Abbildungen und seiner tatkräftigen Anleitung und Hilfe.

Meiner Condoktorandin Fräulein B. Roth danke ich für die gute und aufopferungsvolle Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Nicht vergessen möchte ich, den med. techn. Assistentinnen Fräulein Novack und Fräulein Zieger für ihre tatkräftige Mithilfe bei den labortechnischen Arbeiten zu danken.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Frankfurt:

Czerny, Danzer, Frick, Giersberg, Hanke, Kuck, Müser, Royen, Stark.

in Marburg:

Bommer, Bücher, Dimroth, Dölle, Gedigk, Grube, Hemns, Hering, Heuser, Janke, Karlsson, Lang, Lehmann, Mann, Marx, Niemeyer, Pantke, Petry, Pfütz, Rodeck, Rohen, Rosemann, Salfeld, Schiff, Schmid, Seidel, Siegert, Siess, Staib, Streicher, Strohmeyer, Walcher.